



PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<p>(51) 国際特許分類6 A61K 31/44, 9/28, 47/02, 47/32, 47/38</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO99/53918</p> <p>(43) 国際公開日 1999年10月28日(28.10.99)</p>		
<table border="1"> <tr> <td data-bbox="180 405 808 1087"> <p>(21) 国際出願番号 PCT/JP99/02098</p> <p>(22) 国際出願日 1999年4月20日(20.04.99)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平10/109288 1998年4月20日(20.04.98)</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) エーザイ株式会社(EISAI CO., LTD.)(JP/J) 〒112-8088 東京都文京区小石川4丁目6番10号 Tokyo, (JP)</p> <p>(72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 鶴飼宏治(UKAI, Koji)(JP/J) 〒500-8384 岐阜県岐阜市蕨田南3-3-1 STEP井上203 Gifu, (JP) 市川正己(ICHIKAWA, Masaki)(JP/J) 〒300-0065 茨城県土浦市常名4016-129 Ibaraki, (JP) 加藤 隆(KATO, Takashi)(JP/J) 〒305-0031 茨城県つくば市吾妻3-16-2 セラヴィ203 Ibaraki, (JP) 菅谷幸子(SUGAYA, Yukiko)(JP/J) 〒305-0035 茨城県つくば市松代3-305-302 Ibaraki, (JP) 鈴木康之(SUZUKI, Yasuyuki)(JP/J) 〒305-0854 茨城県つくば市上横場2520-4 Ibaraki, (JP)</p> </td> <td data-bbox="808 405 1443 1087"> <p>青木 茂(AOKI, Shigeru)(JP/J) 〒501-6027 岐阜県羽島郡川島町緑町2-15 Gifu, (JP) 加藤晃良(KATO, Akira)(JP/J) 〒305-0035 茨城県つくば市松代5-2-27 Ibaraki, (JP) 河村政男(KAWAMURA, Masao)(JP/J) 〒367-0063 埼玉県本庄市下野堂67-13 Saitama, (JP) 藤岡 賢(FUJIOKA, Satoshi)(JP/J) 〒491-0051 愛知県一宮市今伊勢町馬寄字舟入39番地の1 Aichi, (JP)</p> <p>(74) 代理人 弁理士 古谷 馨, 外(FURUYA, Kaoru et al.) 〒103-0012 東京都中央区日本橋堀留町1-8-11 日本橋TMビル Tokyo, (JP)</p> <p>(81) 指定国 CA, CN, KR, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE)</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p> </td> </tr> </table>			<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP99/02098</p> <p>(22) 国際出願日 1999年4月20日(20.04.99)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平10/109288 1998年4月20日(20.04.98)</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) エーザイ株式会社(EISAI CO., LTD.)(JP/J) 〒112-8088 東京都文京区小石川4丁目6番10号 Tokyo, (JP)</p> <p>(72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 鶴飼宏治(UKAI, Koji)(JP/J) 〒500-8384 岐阜県岐阜市蕨田南3-3-1 STEP井上203 Gifu, (JP) 市川正己(ICHIKAWA, Masaki)(JP/J) 〒300-0065 茨城県土浦市常名4016-129 Ibaraki, (JP) 加藤 隆(KATO, Takashi)(JP/J) 〒305-0031 茨城県つくば市吾妻3-16-2 セラヴィ203 Ibaraki, (JP) 菅谷幸子(SUGAYA, Yukiko)(JP/J) 〒305-0035 茨城県つくば市松代3-305-302 Ibaraki, (JP) 鈴木康之(SUZUKI, Yasuyuki)(JP/J) 〒305-0854 茨城県つくば市上横場2520-4 Ibaraki, (JP)</p>	<p>青木 茂(AOKI, Shigeru)(JP/J) 〒501-6027 岐阜県羽島郡川島町緑町2-15 Gifu, (JP) 加藤晃良(KATO, Akira)(JP/J) 〒305-0035 茨城県つくば市松代5-2-27 Ibaraki, (JP) 河村政男(KAWAMURA, Masao)(JP/J) 〒367-0063 埼玉県本庄市下野堂67-13 Saitama, (JP) 藤岡 賢(FUJIOKA, Satoshi)(JP/J) 〒491-0051 愛知県一宮市今伊勢町馬寄字舟入39番地の1 Aichi, (JP)</p> <p>(74) 代理人 弁理士 古谷 馨, 外(FURUYA, Kaoru et al.) 〒103-0012 東京都中央区日本橋堀留町1-8-11 日本橋TMビル Tokyo, (JP)</p> <p>(81) 指定国 CA, CN, KR, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE)</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP99/02098</p> <p>(22) 国際出願日 1999年4月20日(20.04.99)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平10/109288 1998年4月20日(20.04.98)</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) エーザイ株式会社(EISAI CO., LTD.)(JP/J) 〒112-8088 東京都文京区小石川4丁目6番10号 Tokyo, (JP)</p> <p>(72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 鶴飼宏治(UKAI, Koji)(JP/J) 〒500-8384 岐阜県岐阜市蕨田南3-3-1 STEP井上203 Gifu, (JP) 市川正己(ICHIKAWA, Masaki)(JP/J) 〒300-0065 茨城県土浦市常名4016-129 Ibaraki, (JP) 加藤 隆(KATO, Takashi)(JP/J) 〒305-0031 茨城県つくば市吾妻3-16-2 セラヴィ203 Ibaraki, (JP) 菅谷幸子(SUGAYA, Yukiko)(JP/J) 〒305-0035 茨城県つくば市松代3-305-302 Ibaraki, (JP) 鈴木康之(SUZUKI, Yasuyuki)(JP/J) 〒305-0854 茨城県つくば市上横場2520-4 Ibaraki, (JP)</p>	<p>青木 茂(AOKI, Shigeru)(JP/J) 〒501-6027 岐阜県羽島郡川島町緑町2-15 Gifu, (JP) 加藤晃良(KATO, Akira)(JP/J) 〒305-0035 茨城県つくば市松代5-2-27 Ibaraki, (JP) 河村政男(KAWAMURA, Masao)(JP/J) 〒367-0063 埼玉県本庄市下野堂67-13 Saitama, (JP) 藤岡 賢(FUJIOKA, Satoshi)(JP/J) 〒491-0051 愛知県一宮市今伊勢町馬寄字舟入39番地の1 Aichi, (JP)</p> <p>(74) 代理人 弁理士 古谷 馨, 外(FURUYA, Kaoru et al.) 〒103-0012 東京都中央区日本橋堀留町1-8-11 日本橋TMビル Tokyo, (JP)</p> <p>(81) 指定国 CA, CN, KR, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE)</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>			
<p>(54) Title: STABILIZED COMPOSITIONS CONTAINING BENZIMIDAZOLE-TYPE COMPOUNDS</p> <p>(54) 発明の名称 安定化したベンズイミダゾール系化合物含有組成物</p> <p>(57) Abstract Chemically stabilized preparations of benzimidazole-type compounds. These compositions comprise the benzimidazole-type compounds or alkali metal salts thereof together with at least one substance selected from among sodium carbonate, potassium carbonate, sodium hydroxide, potassium hydroxide, aminoalkyl methacrylate copolymer E, arginine aspartate, hydroxypropyl cellulose and crospovidone.</p>				

BEST AVAILABLE COPY

(57)要約

本発明は、ベンズイミダゾール系化合物の化学的に安定な製剤を提供する。すなわち、ベンズイミダゾール系化合物又はそのアルカリ金属塩に炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーE、アルギニンアスパラギン酸塩、ヒドロキシプロピルセルロース及びクロスボビドンから選ばれる1種以上の物質を配合してなる組成物である。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE アラブ首長国連邦	DM ドミニカ	KZ カザフスタン	RU ロシア
AL アルバニア	EE エストニア	LC セントルシア	SD スーダン
AM アルメニア	ES スペイン	LI リヒテンシュタイン	SE スウェーデン
AT オーストリア	FI フィンランド	LK スリ・ランカ	SG シンガポール
AU オーストラリア	FR フランス	LR リベリア	SI スロヴェニア
AZ アゼルバイジャン	GA ガボン	LS レソト	SK スロヴァキア
BA ボスニア・ヘルツェゴビナ	GB 英国	LT リトアニア	SL シエラ・レオネ
BB バルバドス	GD グレナダ	LU ルクセンブルグ	SN セネガル
BE ベルギー	GE グルジア	LV ラトヴィア	SZ スワジランド
BF ブルキナ・ファソ	GH ガーナ	MA モロッコ	TD チャード
BG ブルガリア	GN ギニア	MC モナコ	TG トーゴ
BJ ベナン	GM ギニア	MD モルドヴァ	TJ タジキスタン
BR ブラジル	GW ギニア・ビサウ	MG マダガスカル	TZ タンザニア
BS バルレーシ	GR ギリシャ	MK マケドニア旧ユーゴスラヴィア 共和 ^②	TM トルクメニスタン
CA カナダ	HR クロアチア	ML マリ	TR トルコ
CC 中央アフリカ	HU ハンガリー	MN モンゴル	TT トリニダード・トバゴ
CG コンゴ	ID インドネシア	MR モーリタニア	UA ウクライナ
CH スイス	IE アイルランド	MW マラウイ	UG ウガンダ
CI コートジボアール	IL イスラエル	MX メキシコ	UZ 米国
CM カメルーン	IN インド	NE ニジェール	VN ヴェトナム
CN 中 ^③	IS アイスランド	NL オランダ	YU ユーゴスラヴィア
CR コスタ・リカ	IT イタリア	NO ノールウェー	ZA 南アフリカ共和 ^②
CU キューバ	JP 日本	NZ ニュー・ジーランド	ZW ジンバブエ
CY キプロス	KE ケニア	PL ポーランド	
CZ チェッコ	KG キルギスタン	PT ポルトガル	
DE ドイツ	KP 北朝鮮	RO ルーマニア	
DK デンマーク	KR 韓国		

明細書

安定化したベンズイミダゾール系化合物含有組成物

発明の属する技術分野

本発明は、ベンズイミダゾール系化合物又はそのアルカリ金属塩を含有する内服用固形製剤に関する。

従来技術

ベンズイミダゾール系化合物又はそのアルカリ金属塩は、いわゆるプロトンポンプの強い阻害作用を有し、胃酸分泌を抑制することにより、胃潰瘍、十二指腸潰瘍等の治療剤として広く使用されている。一方、ベンズイミダゾール系化合物は化学的に非常に不安定なため、製剤化にあたっては種々の工夫がなされている。例えば、特開昭62-277322号公報にはベンズイミダゾール系化合物にマグネシウム及び／又はカルシウムの塩基性無機塩を配合することを特徴とする安定化された医薬組成物の製法が開示され、特開昭62-258320号公報にはベンズイミダゾール系化合物を含む核部分にアルカリ化合物を配合し、水溶性ないし水で急速に分解する錠剤の賦形剤、又は重合体で水溶性のフィルム形成化合物等により被覆しさらに腸溶性皮膜で被覆する経口医薬製剤が開示されている。

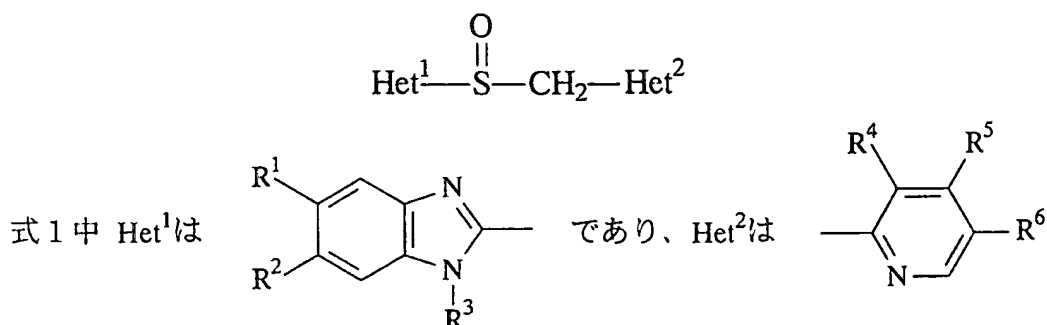
しかしながら、上記技術によっても製剤における安定性は充分ではなく、更なる改善が求められている。すなわち本発明は、ベンズイミダゾール系化合物を含有する内服用固形製剤のより一層の安定化を目的とするものである。

発明の開示

本発明は、下記に示す構造式(式1)で示されるベンズイミダゾール系化合物又はそのアルカリ金属塩に炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーE、アルギニンアスパラギン酸塩、ヒドロキシプロピルセルロース及びクロスポビドンから選ばれる

1 種以上の物質を配合してなる組成物である。

式 1



であり、R¹およびR²は同じかまたは異なっていて、水素、メトキシ及びジフルオロメトキシから選択され、R³は水素及びナトリウムから選択され、R⁴、R⁵およびR⁶は同じかまたは異なっていて、水素、メチル、メトキシ、メトキシプロポキシ及びトリフルオロエトキシから選択される。

さらに、本発明は式 1 で示されるベンズイミダゾール系化合物又はそのアルカリ金属塩に炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーE、アルギニンアスパラギン酸塩、ヒドロキシプロピルセルロース及びクロスボビドンから選ばれる 1 種以上の物質を配合してなる核に腸溶性皮膜を被覆した製剤である。

また、本発明は式 1 で示されるベンズイミダゾール系化合物又はそのアルカリ金属塩に炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーE、アルギニンアスパラギン酸塩、ヒドロキシプロピルセルロース及びクロスボビドンから選ばれる 1 種以上の物質を配合してなる核に中間皮膜を被覆し、更に腸溶性皮膜を被覆した製剤である。

本発明は、また、式 1 で示されるベンズイミダゾール系化合物又はそのアルカリ金属塩に、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーE、アルギニンアスパラギン酸塩、ヒドロキシプロピルセルロース及びクロスボビドンから選ばれる 1 種以上の物質を配合してなる核に中間皮膜を被覆し、更に腸溶性皮膜を被覆し、次に防湿性皮膜を被覆した製剤である。

本発明は、(A) 式 1 で示されるベンズイミダゾール系化合物又はそのアルカリ金属塩および (B) 炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、アミノアルキルメタアクリレートコポリマー E、アルギニンアスパラギン酸塩、ヒドロキシプロピルセルロース及びクロスボイドンからなる群より選ばれる少なくとも 1 種の物質を含む医薬組成物である。

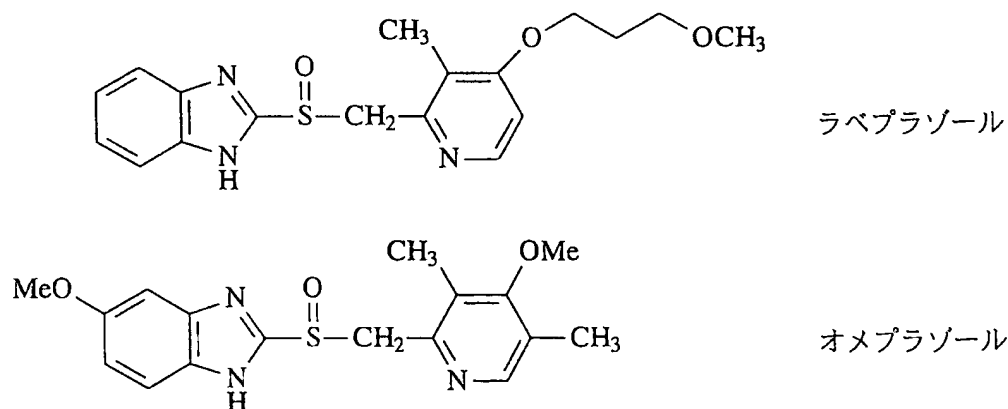
また本発明は、上記の組成物よりなる核および腸溶性皮膜よりなる医薬製剤である。製剤は核の他に、中間皮膜、腸溶性皮膜及び防湿性皮膜を含んでもよい。

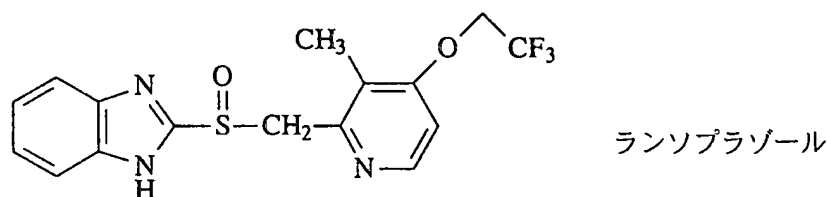
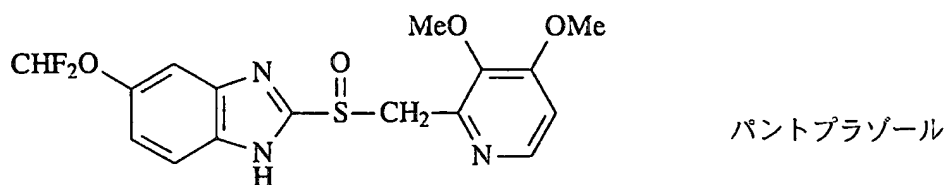
防湿性皮膜は、ベンズイミダゾール系化合物にとどまらず、水分存在下で分解が促進され、且つ胃酸との接触時にも分解促進が認められる薬物にも有用である。即ち、本発明は、水分存在下で分解が促進され且つ胃酸中で化学的に不安定な薬物を配合してなる核に腸溶性皮膜を被覆し、更に防湿性皮膜を被覆した製剤である。

また、本発明は、水分存在下で分解が促進され且つ胃酸中で化学的に不安定な薬物を配合してなる核に中間皮膜を被覆し、更に腸溶性皮膜を被覆し、次に防湿性皮膜を被覆した製剤である。

本発明におけるベンズイミダゾール系化合物又はそのアルカリ金属塩の好ましい例としては、ラベプラゾール、オメプラゾール、パントプラゾール、ランソプラゾールまたはそのナトリウム塩、カリウム塩等を挙げることができる。各化合物の構造式を式 3 に示す。

式 3





以下、ベンズイミダゾール系化合物又はそのアルカリ金属塩をベンズイミダゾール系化合物と称する。

本発明におけるベンズイミダゾール系化合物は公知の方法により製造することができる。例えば、特開昭52-62275号公報、特開昭54-141783号公報、特開平1-6270号公報等に記載される方法により製造することができる。

本発明における炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム及びヒドロキシプロピルセルロースは日本薬局方収載品であり、市販のものを容易に入手できる。アミノアルキルメタアクリレートコポリマーEは日本薬局方外医薬品規格に記載されており、容易に入手可能である。また、クロスボビドンは医薬品添加物規格に記載されている物質であり、粒径の異なる種々のグレードの市販品を容易に入手可能であるが、必要に応じてハンマーミルの粉砕装置を用いて粒径を調整できる。

本発明におけるベンズイミダゾール系化合物と炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーE、アルギニンアスパラギン酸塩、ヒドロキシプロピルセルロース及びクロスボビドンから選ばれる1種以上の物質との配合比率は、ベンズイミダゾール系化合物1重量部に対して総量で0.01～20重量部、好ましくは0.01～10重量部、さらに好ましくは0.1～10重量部である。本発明においては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、アミノアルキル

メタアクリレートコポリマーE、アルギニンアスパラギン酸塩、ヒドロキシプロピルセルロース及びクロスボビドンを単独で用いることもできるし、またこれらを2種以上組み合わせて用いることもできる。これらのうち、ベンズイミダゾール系化合物に水酸化ナトリウム、水酸化カリウム及び/又は炭酸ナトリウムを配合することが効果的であり、ベンズイミダゾール系化合物に1) クロスボビドンと2) 水酸化ナトリウム、水酸化カリウム及び/又は炭酸ナトリウムを配合すると更に効果的である。この物質の組み合わせにおいて、配合比率は、ベンズイミダゾール系化合物1重量部に対して0.01～20重量部であるが、望ましくは、クロスボビドンが0.5～5重量部、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム及び/又は炭酸ナトリウムが0.01～2重量部である。

ベンズイミダゾール系化合物は、加温・加湿保存条件下における分解時には、特に色の着色変化が大きく認められる。本発明における上記の種々の添加剤を配合した組成物及び/又は製剤は、含量安定性の向上だけでなく、着色変化を抑制するという極めて顕著な効果を有している。

本発明に係るベンズイミダゾール系化合物と炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーE、アルギニンアスパラギン酸塩、ヒドロキシプロピルセルロース及びクロスボビドンから選ばれる1種以上の物質を配合してなる組成物を用いて製剤を製造するには、通常用いられる乳糖、マンニトール等の賦形剤を用いることができる。結合剤としてはヒドロキシプロピルセルロース、崩壊剤としてはクロスボビドンを用いることが望ましい。

また、一般に崩壊剤として用いられるクロスボビドンは、微粉碎することにより本来の崩壊剤としての崩壊力、膨潤力を減少させる事ができることが知られている。微粉碎化した粒径の小さいクロスボビドンは、本発明においてはベンズイミダゾール系化合物の安定化剤として使用するものであり、通常の崩壊剤としての添加量（通常は10%以下）を上回る添加が可能である。微粉碎化したクロスボビドンの平均粒径は、数 μm ～50 μm 、4 μm ～50 μm がさらに望ましい。

したがって、本発明に係る組成物又は製剤において、クロスボビドンは、平均

粒径が数 μm ～50 μm 、好ましくは4 μm ～50 μm の粒径の小さい微粉クロスボピドンを使用することが好ましい。もちろん、微粉クロスボピドンと通常のクロスボピドンを併用してもよい。

また、クロスボピドン中には、製造メーカーやロットにより異なるものの、不純物として極微量の過酸化物を含有していることが多い。ベンズイミダゾール系化合物は酸化されやすい性質を有する為、クロスボピドンとの配合時には、抗酸化剤を含有させてもよい。

抗酸化剤は、例えば、亜硫酸ナトリウム、ピロ亜硫酸ナトリウム、ビタミンE類、ロンガリット、チオグリセロール、チオ硫酸ナトリウム、アスコルビン酸塩、アセチルシステインなどが挙げられるが、これらに限定される訳ではない。

また本発明は、式1で示されるベンズイミダゾール系化合物に炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーE、アルギニンアスパラギン酸塩、ヒドロキシプロピルセルロース及びクロスボピドンから選ばれる1種以上の物質を配合してなる核に腸溶性皮膜を被覆した製剤である。本発明において、核とは、錠剤、顆粒剤などを意味する。また、本発明は、精製白糖、白糖・デンプン混合物若しくは結晶セルロース等から成る球状顆粒をシード顆粒として、ベンズイミダゾール系化合物と炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーE、アルギニンアスパラギン酸塩、ヒドロキシプロピルセルロース及びクロスボピドンから選ばれる1種以上の物質を層積又はコーティングしてなる核に腸溶性皮膜を被覆した製剤も含むものである。ベンズイミダゾール系化合物は酸性状態において極めて不安定であり、ベンズイミダゾール系化合物を服用した場合、胃内において胃酸と接触すると直ちに分解し、その生理活性を失う。したがって、胃内における分解を防ぐためには胃内で溶解しない製剤、すなわちベンズイミダゾール系化合物を含む核に腸溶性の物質を被覆した製剤とする必要があるのである。

さらに本発明は、式1で示されるベンズイミダゾール系化合物に炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、アミノアルキルメタア

クリレートコポリマーE、アルギニンアスパラギン酸塩、ヒドロキシプロピルセルロース及びクロスボビドンから選ばれる1種以上の物質を配合してなる核に中間皮膜を被覆し、更に腸溶性皮膜を被覆した製剤である。腸溶性皮膜は一般に酸性物質であるため、ベンズイミダゾール系化合物との直接接触は好ましくない。そこでベンズイミダゾール系化合物を含有する核と腸溶性皮膜の中間に、不活性な中間皮膜を施すことができる。ここで不活性とはベンズイミダゾール系化合物の安定性に悪影響を及ぼさない物質である。不活性な中間皮膜は水溶性高分子、水溶解性若しくは水分散性物質、水不溶性物質のいずれでもよく具体的には、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーE、乳糖、マンニトール、デンプン、結晶セルロース、エチルセルロース、酢酸ビニル等を挙げることができる。なお、特開平1-290628号公報に開示されているように、水不溶性物質で中間皮膜を施す場合には、皮膜中に水不溶性の微粒子を混合してもよい。

本発明は、また、上記の腸溶性皮膜を被覆した製剤に、防湿性皮膜を被覆してもよい。防湿性皮膜とは、水蒸気の通過を抑制する皮膜のことであり、機能的には、皮膜自体が水蒸気の透過性を抑制する皮膜や皮膜中に水蒸気を捕獲して内部への水蒸気の流入を抑制する皮膜等が挙げられる。

防湿性皮膜は、ベンズイミダゾール系化合物への水分の侵入を防御して安定性を向上させると共に、微粉碎化したクロスボビドンの吸湿時の膨潤に由来する錠剤のひび割れや変形を防止する機能を有している。

防湿性皮膜は、水溶性皮膜でも水不溶性皮膜でも良く、例えば、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、HA三共（ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ステアリン酸、フマル酸の混合物）、ポリビニルアルコールなどから成る皮膜や、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチルセルロースなどのセルロース誘導体を1種以上配合してなる皮膜、及び/又は白糖を主成分とする糖衣皮膜などが挙げられるが、これらに限定される訳ではない。

防湿性皮膜は、ベンズイミダゾール系化合物にとどまらず、同様の化学的性質

を有する薬物を含有する製剤にも有用である。即ち、水分存在下で分解が促進され、且つ胃酸との接触時にも分解促進が認められる薬物を含有する製剤において効果が顕著に認められる。

即ち、本発明は、水分存在下で分解が促進され且つ胃酸中で化学的に不安定な薬物を配合してなる核に腸溶性皮膜を被覆し、更に防湿性皮膜を被覆した製剤である。また、腸溶性皮膜と防湿性皮膜の間に、中間皮膜を被覆してもよい。

本発明においては、式 1 で表されるベンズイミダゾール系化合物が、ラベプラゾールである場合に、特に優れた効果を示す。

即ち、本発明は、好ましくは、式 3 で示されるラベプラゾール又はそのアルカリ金属塩に、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム及び/又は炭酸ナトリウムを配合してなる組成物である。

また、本発明は、好ましくは、式 3 で示されるラベプラゾール又はそのアルカリ金属塩に、1) クロスポビドンと 2) 水酸化ナトリウム、水酸化カリウム及び/又は炭酸ナトリウムを配合してなる組成物である。

クロスポビドンは、前述のように、平均粒径を数 μm ~ 50 μm に微粉碎したものを使用することが好ましい。また、抗酸化剤は、前述のようにクロスポビドン中に含まれる極微量の過酸化物の影響を防止する為に添加してもよい。したがって、ラベプラゾール又はそのアルカリ金属塩に 1) クロスポビドンと 2) 水酸化ナトリウム、水酸化カリウム及び/又は炭酸ナトリウムを配合してなる組成物中に、抗酸化剤を配合してもよい。

本発明は、また、好ましくは、式 3 で示されるラベプラゾール又はそのアルカリ金属塩に 1) クロスポビドンと 2) 水酸化ナトリウム、水酸化カリウム及び/又は炭酸ナトリウムを配合してなる核に腸溶性皮膜を被覆した製剤である。

さらに、本発明は、好ましくは、式 3 で示されるラベプラゾール又はそのアルカリ金属塩に 1) クロスポビドンと 2) 水酸化ナトリウム、水酸化カリウム及び/又は炭酸ナトリウムを配合してなる核に中間皮膜を被覆し、更に腸溶性皮膜を被覆した製剤である。

本発明は、また、好ましくは、式 3 で示されるラベプラゾール又はそのアルカ

リ金属塩に 1) クロスボビドンと 2) 水酸化ナトリウム、水酸化カリウム及び/又は炭酸ナトリウムを配合してなる核に中間皮膜を被覆し、更に腸溶性皮膜を被覆し、次に防湿性皮膜を被覆した製剤である。

本発明に係る組成物又は製剤は、通常用いられる方法により製造することができる。

即ち、例えば、ベンズイミダゾール系化合物又はそのアルカリ金属塩に炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーE、アルギニンアスパラギン酸塩、ヒドロキシプロピルセルロース及びクロスボビドンから選ばれる 1 種以上の物質を配合し、賦形剤を加えて乾式又は湿式造粒を行い、必要に応じてクロスボビドン等の崩壊剤を加えて打錠し製することができる。また、例えば、ベンズイミダゾール系化合物又はそのアルカリ金属塩に、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーE、アルギニンアスパラギン酸塩、ヒドロキシプロピルセルロース及びクロスボビドンから選ばれる 1 種以上の物質を高密度に配合したベンズイミダゾール含有顆粒とベンズイミダゾール系化合物を含有しないプラセボ顆粒を調製後に、両顆粒を混合し、必要に応じてクロスボビドン等の崩壊剤を加えて打錠してもよい。もちろん、これらの方法に限定される訳ではない。

具体例として、例えば、ベンズイミダゾール系化合物であるラベプラゾールナトリウム 100 g、炭酸ナトリウム 30 g、マンニトール 130 g を混合し、さらに混合しながらエタノールに溶解したヒドロキシプロピルセルロースを徐々に加えて造粒し、乾燥後 24 メッシュ篩で篩過する。これにクロスボビドン 30 g、ステアリン酸カルシウム 2 g を加えて混合後打錠して 1 錠 135 mg の錠剤を得ることができる。

この錠剤に、流動層装置を用いてヒドロキシプロピルセルロースのエタノール溶液を噴霧し、さらに、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート又は腸溶性メタアクリル酸コポリマーの水/エタノール溶液を噴霧して中間皮膜を施した腸溶錠を製造することができる。

本発明によると非常に不安定なベンズイミダゾール系化合物の安定化が可能である。その効果例を以下に示す。

実験例

ラベプラゾールナトリウム 50 mg と下記の表に示す添加剤 450 mg を乳鉢で混合した。

これを透明なガラス瓶に入れ、冷所、60℃及び40℃相対湿度75%で1週間保存し、高速液体クロマトグラフィーにより含量を測定した。冷所保存品の含量を100%としたときの各条件下における残存率を表1から3に示した。また、色の着色変化について目視で評価した。ラベプラゾールナトリウムは、表1では非晶質、表2と表3では結晶質を使用した。なお、表1においては対照として非晶質ラベプラゾールナトリウム単独のほかに崩壊剤として使用される低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（表中L-HPCと表示）を配合したものをを用い、表2においてはさらに制酸剤として使用されるアルカリ性無機塩である水酸化アルミニウム（表中Al(OH)₃と表示）を配合したものをを用い、表3においては結合剤として用いられるポリビニルピロリドン（表中PVPと表示）を配合した試料を用いた。

表1 ラベプラゾールナトリウムの接触試験

		60°C	40°C-75%RH
対照	ラベプラゾールナトリウム（非晶質）	99.1	93.9
	ラベプラゾールナトリウム+L-HPC	80.4	73.3
本願	ラベプラゾールナトリウム+クロスボドン	98.1	90.4

単位：%

表2 ラベプラゾールナトリウム（結晶質）の接触試験

		60°C	40°C-75%RH
対照	ラベプラゾールナトリウム（結晶質）	99.8	91.8
	ラベプラゾールナトリウム+L-HPC	62.2	75.0
	ラベプラゾールナトリウム+Al(OH) ₃	36.9	26.2
本願	ラベプラゾールナトリウム+クロスボドン	93.3	89.5
	ラベプラゾールナトリウム+Na ₂ CO ₃	99.1	90.3
	ラベプラゾールナトリウム+Arg・Asp	97.5	90.7

単位：%

表3 ラベプラゾールナトリウム（結晶質）の接触試験

		6 0 °C	4 0 °C-75%RH
対照	ラベプラゾールナトリウム（結晶質）	97.3	86.9
	ラベプラゾールナトリウム+PVP	89.5	67.7
本願	ラベプラゾールナトリウム	92.0	86.9
	+ヒドロキシプロピルセルロース		
	ラベプラゾールナトリウム+Na ₂ CO ₃	93.0	82.8
	ラベプラゾールナトリウム+NaOH	91.6	98.8
	ラベプラゾールナトリウム+KOH	92.6	96.8
	ラベプラゾールナトリウム+オイドラギットE	102.4	86.0
	ラベプラゾールナトリウム+K ₂ CO ₃	104.5	81.3

単位：％

本願発明に係る配合試料の着色変化は、いずれも対照と比較して小さかった。さらに、表1～3の含量安定性の結果から、本願発明に係る炭酸ナトリウム（表中Na₂CO₃と表示）、炭酸カリウム（表中K₂CO₃と表示）、水酸化ナトリウム（表中NaOHと表示）、水酸化カリウム（表中KOHと表示）、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーE（表中オイドラギットE（登録商標）と表示）、アルギニン・アスパラギン酸塩（表中Arg・Aspと表示）、ヒドロキシプロピルセルロース及びクロスポビドンは、ベンズイミダゾール系化合物を安定化することが明らかである。

錠剤中の炭酸ナトリウムの効果

下記に示す実施例4～9で得られた炭酸ナトリウム添加量の異なる錠剤を、40℃相対湿度75％で1週間保存した後に、高速液体クロマトグラフィーにより測定した錠剤中のラベプラゾールナトリウム含量を表4に示した。

表4 湿式造粒法による錠剤処方の安定性評価

処方	実施例4	実施例5	実施例6	実施例7	実施例8	実施例9
(1週間)						
冷所	99.4	99.0	98.7	99.4	99.5	98.9
4 0 °C-75%RH	83.8	85.7	85.1	92.5	92.8	95.5
(1ヶ月)						
冷所	99.7	99.7	99.7	99.7	99.7	99.6
25 °C-75%RH	97.8	98.5	98.3	99.2	99.3	99.3

単位：％

炭酸ナトリウムの添加量に依存して錠剤中のラベプラゾールナトリウム含量安定性が向上することから、本発明における炭酸ナトリウムの添加効果は明らかである。

錠剤中のクロスボピドンの効果

下記に示す実施例 10～12 で得られたクロスボピドン粉末の添加量の異なる錠剤を、40℃ 相対湿度 75% で 1 週間保存した後に、高速液体クロマトグラフィーにより測定した錠剤中のラベプラゾールナトリウム含量を表 5 に示した。また、錠剤の色の変化に関しては、クロスボピドン粉末の添加量が多いほど、錠剤の着色変化が少なかった。

表5 湿式造粒法によるクロスボピドン添加錠剤の安定性

処方	実施例 10	実施例 11	実施例 12
(1 週間)			
冷所	99.7	99.7	99.7
40℃-75%RH	97.8	98.5	98.3
(1 ヶ月)			
冷所	99.4	99.0	98.7
40℃-75%RH	83.8	85.7	85.1

単位：%

クロスボピドンを追加するとベンゾイミダゾール系化合物の安定性が向上することは、明らかである。

錠剤中の微粉化クロスボピドンの効果

下記に示す実施例 16～18 で得られた平均粒径の異なるクロスボピドンを追加した錠剤の厚さを、冷所及び 25℃ 相対湿度 75% で各々 1 ヶ月保存した後に測定し、25℃ 相対湿度 75% 保存錠剤の冷所保存錠剤に対する膨張率を評価した。その結果、平均粒径 51 μm 、12 μm 、6 μm のクロスボピドンを含有する錠剤の膨張率は、各々、1.61、1.48、1.43 であった。

クロスボピドンは、平均粒径の小さい微粉にするほど、錠剤の膨潤度が減少する為、錠剤の膨張に起因するひびわれや変形が少なくなる。したがって、クロスボピドンの微粉化が、錠剤の形状の安定性向上に寄与することは、明らかである。

腸溶性皮膜を被覆した製剤に施した防湿性皮膜の効果

下記に示す実施例 19～20 で得られた腸溶性皮膜被覆錠剤、腸溶性皮膜と防湿性皮膜の両者を被覆した錠剤を、25℃相対湿度75%で1週間保存した後に、錠剤中のラベプラゾールの類縁物質量を高速液体クロマトグラフィーで測定した。その結果、腸溶性皮膜被覆錠剤、腸溶性皮膜と防湿性皮膜の両者を被覆した錠剤の類縁物質量は、各々、2.88%、2.23%であった。

腸溶性皮膜と防湿性皮膜の両者を被覆した製剤は、腸溶性皮膜被覆錠剤と比較して同等若しくはそれ以上の安定性を有することは、明らかである。

下記に示す実施例 21～23 で得られたプラセボ錠剤の厚さを、冷所及び40℃相対湿度75%で各々1週間保存した後に測定し、40℃相対湿度75%保存錠剤の冷所保存錠剤に対する膨張率を評価した。その結果、腸溶性皮膜被覆錠剤、腸溶性皮膜被覆錠剤に白糖から成る防湿性皮膜を被覆した錠剤、腸溶性皮膜被覆錠剤にHA（三共）（ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、ヒドロキシピロピルメチルセルロース、マクロゴール、タルクの混合物）から成る防湿性皮膜を被覆した錠剤の膨張率は、各々、1.15、1.03、1.12であった。

腸溶性皮膜と防湿性皮膜の両者を被覆した製剤は、腸溶性皮膜被覆錠剤と比較して保存時の錠剤の膨潤度が小さい為、錠剤の形状の安定性が向上することは、明らかである。

ベンズイミダゾール系化合物を含有する核部分に添加する抗酸化剤の効果

下記に示す実施例 24～26 で得られた、含有過酸化物量の異なるクロスボビドン添加した錠剤を用いて、高速液体クロマトグラフィーにより錠剤中のラベプラゾールナトリウムの類縁物質量を測定した。その結果、過酸化物含量が18 ppm、190 ppm、310 ppmであるクロスボビドン添加した錠剤の初期類縁物質量は、各々0.65%、0.88%、1.13%であり、クロスボビドン中に含有される過酸化物量が多いほど、ラベプラゾールナトリウムの分解が促進され類縁物質量の増加が認められた。

また、含有過酸化物量が201 ppmであるクロスボビドン1 gを精秤し、亜硫酸

ナトリウムを添加（添加量：未添加、0.02%、0.05%、0.10%の4水準）してよく混合した後に、混合物中の過酸化物量を日本薬局方記載の試験法に従って測定した。その結果、亜硫酸ナトリウムの添加量が、未添加、0.02%、0.05%、0.10%である組成物中の過酸化物量は、各々、201 ppm、184 ppm、108 ppm、0 ppmであり、亜硫酸ナトリウム添加量が多くなるほど、過酸化物量の減少が認められた。

以上のことから、ベンゾイミダゾール系化合物とクロスボビドンを含有する錠剤の核部分に抗酸化剤を添加することにより、製剤中のベンゾイミダゾール系化合物の安定性が向上することは、明らかである。

実施例

以下に実施例を挙げて本発明を更に詳細に説明するが、本発明がこれらに限定されるわけではない。

実施例 1

ラベプラゾールナトリウム10gに炭酸ナトリウム10g及びマンニトール100gを加え混合しながら、エタノールに溶解したヒドロキシプロピルセルロース2.5gを徐々に加え造粒し、乾燥後篩過してステアリン酸カルシウムを添加し打錠してラベプラゾールナトリウムを10mg含む1錠120mgの錠剤を得た。

実施例 2

実施例1で得た錠剤に、水エタノールの2：8混合溶媒にヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート10gを溶解した溶液を流動層造粒装置を用いてスプレーし腸溶錠を製造した。

実施例 3

実施例1で得た錠剤に、流動層造粒装置を用いてヒドロキシプロピルセルロースのエタノール溶液をスプレーした後、実施例2と同様に操作して腸溶錠を得た。

実施例 4～9

ラベプラゾールナトリウム10gに炭酸ナトリウム0～10g及びマンニトール15～90gを各々加え混合しながら、エタノールに溶解したヒドロキシプロ

ピルセルロース 0.7 ~ 2 g を徐々に加え攪拌湿式造粒をし、主薬顆粒を調製した。また、別に、マンニトール 100 g にエタノールに溶解したヒドロキシプロピルセルロース 2 g を徐々に加えながら攪拌湿式造粒を行い、プラセボ顆粒を調製した。次に主薬顆粒とプラセボ顆粒を混合し、クロスボビドン 5 % と微量のステアリン酸マグネシウムを粉添後、打錠してラベプラゾールナトリウムを 10 mg 含む 1 錠 100.5 mg の錠剤を得た。各処方を表 6 に示した。

表6 湿式造粒法による錠剤処方

処方		実施例 4	実施例 5	実施例 6	実施例 7	実施例 8	実施例 9
主薬顆粒	ラベプラゾールナトリウム (結晶質)	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0
	無水Na ₂ CO ₃	-	-	-	5.0	5.0	10.0
	マンニトール	82.0	30.0	20.0	25.0	15.0	20.0
	ヒドロキシプロピルセルロース	2.0	1.0	0.7	1.0	0.7	1.0
	(小計)	94.0	41.0	30.7	41.0	30.7	41.0
プラセボ顆粒	マンニトール	-	52.0	62.1	52.0	62.1	52.0
	ヒドロキシプロピルセルロース	-	1.0	1.2	1.0	1.2	1.0
	(小計)	0.0	53.0	63.3	53.0	63.3	53.0
粉添部	クロスポビドン	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
	ステアリン酸マグネシウム	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
	(小計)	6.5	6.5	6.5	6.5	6.5	6.5
総計		100.5	100.5	100.5	100.5	100.5	100.5

単位 : mg

実施例 10 ～ 12

粉添クロスボビドン量を 0、2、5、5 % の 3 水準とり、その他は実施例 4 ～ 9 と同様の方法で錠剤を得た。処方を表 7 に示した。

表7 湿式造粒法によるクロスボビドン添加の錠剤処方

処方		実施例 10	実施例 11	実施例 12
主薬顆粒	ラベプラゾールナトリウム (結晶質)	10.0	10.0	10.0
	無水Na ₂ CO ₃	5.0	5.0	5.0
	マンニトール	25.0	25.0	25.0
	ヒドロキシプロピルセルロース	1.0	1.0	1.0
	(小計)	41.0	41.0	41.0
プラセボ顆粒	マンニトール	56.9	54.4	52.0
	ヒドロキシプロピルセルロース	1.1	1.1	1.0
	(小計)	58.0	55.5	53.0
粉添部	クロスボビドン	-	2.5	5.0
	ステアリン酸マグネシウム	1.5	1.5	1.5
	(小計)	1.5	4.0	6.5
総計		100.5	100.5	100.5

単位: mg

実施例 13 ～ 14

表 8 に示す 2 処方例に従って、ラベプラゾールナトリウム 100 g に炭酸ナトリウム 0 ～ 50 g、マンニトール 79.3 ～ 84.3 g、クロスボビドン 4.2 g 及びステアリン酸マグネシウム 1.5 g を各々加え十分に混合して、直接打錠を行いラベプラゾールナトリウム 10 mg 含む 1 錠 100 mg の錠剤を得た。

表8 直接打錠法による錠剤処方

処方	実施例 13	実施例 14
ラベプラゾールナトリウム (結晶質)	10.0	10.0
無水Na ₂ CO ₃	-	5.0
マンニトール	84.3	79.3
クロスボビドン	4.2	4.2
ステアリン酸マグネシウム	1.5	1.5
総計	100.0	100.0

単位: mg

実施例 15

ラベプラゾールナトリウム 100 g に炭酸ナトリウム 50 g 及びステアリン酸マグネシウム 2 g を各々加えよく混合して乾式圧縮造粒し、主薬顆粒を調製した。また、別に、マンニトール 76.3 g 及びクロスボピドン 4.2 g を各々加えよく混合してエタノールに溶解したヒドロキシプロピルセルロース 2.3 g を徐々に加えながら攪拌湿式造粒を行い、プラセボ顆粒を調製した。次に主薬顆粒とプラセボ顆粒を混合し、微量のステアリン酸マグネシウムを粉添後、打錠して表 9 に示すようにラベプラゾールナトリウムを 10 mg 含む 1 錠 100 mg の錠剤を得た。

表 9 乾式造粒法による錠剤処方

処方		実施例 15
主薬顆粒	ラベプラゾールナトリウム（結晶質）	10.0
	無水 Na_2CO_3	5.0
	ステアリン酸マグネシウム	0.2
	（小計）	15.2
プラセボ顆粒	マンニトール	76.8
	クロスボピドン	4.2
	ヒドロキシプロピルセルロース	2.3
	（小計）	83.3
粉添部	ステアリン酸マグネシウム	1.5
総計		100.0

単位：mg

実施例 16～18

ラベプラゾールナトリウム 100 g に平均粒径の異なるクロスボピドン 527 g 及びヒドロキシプロピルセルロース 20 g をを混合し、3 g のステアリン酸マグネシウムを粉添後、打錠して表 10 に示すようにラベプラゾールナトリウムを 10 mg 含む 1 錠 65 mg の錠剤を得た。尚、使用したクロスボピドンは、BASF 社の製品であり、その平均粒径は、コリドン CL (51 μm)、コリドン CLM (12 μm)、コリドン CLM のハンマーミル粉碎品 (6 μm) である。

表 10 平均粒径の異なるクロスボピドン添加の処方

処方	実施例 16	実施例 17	実施例 18
ラベプラゾールナトリウム	10.0	10.0	10.0
クロスボピドン (コリドンCL)	52.7	-	-
クロスボピドン (コリドンCLM)	-	52.7	-
クロスボピドン (コリドンCLMの粉碎品)	-	-	52.7
ヒドロキシプロピルセルロース	2.0	2.0	2.0
ステアリン酸マグネシウム	0.3	0.3	0.3
(小計)	65.0	65.0	65.0

単位: mg

注) 平均粒径

クロスボピドン (コリドンCL) : 51 μ mクロスボピドン (コリドンCLM) : 12 μ mクロスボピドン (コリドンCLMの粉碎品) : 6 μ m

実施例 19 ~ 20

ラベプラゾールナトリウムを含有する核部分をエタノールで造粒後、エチルセルロース、クロスボピドン、ステアリン酸マグネシウムを含有する水不溶性の中間皮膜をコーティングした。次に、更なる皮膜を施すことにより、腸溶性皮膜被覆錠剤と腸溶性皮膜、防湿性皮膜の両者を被覆した錠剤を得た。尚、処方は、表 11 に示した。

表 1 1 腸溶性製剤及び防湿性皮膜を施した製剤の処方

処方		実施例 19	実施例 20
核部分	ラベプラゾールナトリウム	10.0	10.0
	マンニトール	36.2	36.2
	クロスボビドン	15.6	15.6
	水酸化ナトリウム	0.1	0.1
	無水炭酸ナトリウム	5.0	5.0
	ヒドロキシプロピルセルロース	2.0	2.0
	ステアリン酸マグネシウム	1.1	1.1
	(小計)	70.0	70.0
中間皮膜	エチルセルロース	0.5	0.5
	クロスボビドン	1.0	1.0
	ステアリン酸マグネシウム	0.1	0.1
	(小計)	1.6	1.6
腸溶性皮膜	ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート	8.0	8.0
	モノグリセライド	0.8	0.8
	タルク	0.75	0.75
	酸化チタン	0.4	0.4
	黄色酸化鉄	0.05	0.05
	(小計)	10.0	10.0
防湿性皮膜	ヒドロキシプロピルメチルセルロース	-	3.0
	マクロゴール	-	0.6
	タルク	-	1.4
	(小計)		5.0
総計		81.6	86.6

単位 : mg

実施例 2 1 ~ 2 3

ベンズイミダゾール系化合物を含有しないプラセボ錠として、核部分にヒドロキシプロピルセルロースから成る水溶性中間皮膜を施した錠剤を調製した。この錠剤に腸溶性皮膜をコーティングした腸溶性皮膜被覆錠剤、腸溶性皮膜被覆錠剤に白糖又はHA（三共）から成る溶液をスプレーした防湿性皮膜被覆製剤を調製した。尚、処方表は表 1 2 に示した。

表 1 2 プラセボ処方

処方		実施例 2 1	実施例 2 2	実施例 2 3
核部分	マンニトール	31.8	31.8	31.8
	クロスボビドン (コリドン C L M)	27.7	27.7	27.7
	ヒドロキシプロピルセルロース	5.0	5.0	5.0
	ステアリン酸マグネシウム	0.5	0.5	0.5
	(小計)	65.0	65.0	65.0
中間皮膜	ヒドロキシプロピルセルロース	3.0	3.0	3.0
腸溶性皮膜	ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート	8.0	8.0	8.0
	モノグリセライド	0.8	0.8	0.8
	タルク	0.75	0.75	0.75
	酸化チタン	0.4	0.4	0.4
	黄色酸化鉄	0.05	0.05	0.05
	(小計)	10.0	10.0	10.0
防湿性皮膜	白糖	-	10.0	-
	HA (三共) *	-	-	10.0
総計		78.0	88.0	88.0

単位 : mg

注 : HA (三共) *

ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、
 ヒドロキシプロピルメチルセルロース、
 マクロゴール、タルクの混合物

実施例 2 4 ~ 2 6

ラベプラゾールナトリウムと過酸化物質の異なるクロスボビドン、水酸化ナトリウム及び炭酸ナトリウムを含有する錠剤を、表 1 3 の処方に従って、湿式造粒法により得た。

表 1 3 過酸化物含量の異なるクロスボビドンを含有する処方

処方	実施例 2 4	実施例 2 5	実施例 2 6
ラベプラゾールナトリウム	10.0	10.0	10.0
マンニトール	36.9	36.9	36.9
クロスボビドン (INF-10) * 1	14.0	-	-
クロスボビドン (INF-10) * 2	-	14.0	-
クロスボビドン (コリドン CLM) * 3	-	-	14.0
クロスボビドン (コリドン CL)	14.0	14.0	14.0
水酸化ナトリウム	0.5	0.5	0.5
無水炭酸ナトリウム	2.5	2.5	2.5
ヒドロキシプロピルセルロース	2.0	2.0	2.0
ステアリン酸マグネシウム	1.1	1.1	1.1
(計)	70.0	70.0	70.0

単位 : mg

注)

クロスボビドン (INF-10) * 1 : (過酸化物含量 : 18 ppm)

クロスボビドン (INF-10) * 2 : (過酸化物含量 : 190 ppm)

クロスボビドン (コリドン CLM) * 3 : (過酸化物含量 : 310 ppm)

実施例 2 7

ラベプラゾールナトリウム 30 g に微粉クロスボビドン 43.5 g、ヒドロキシプロピルセルロース 6 g を加え十分に混合しながら、水酸化ナトリウムのエタノール溶液（水酸化ナトリウム 1.5 g をエタノールに溶解させた溶液）を徐々に加え造粒し、乾燥後、小型スピードミルで整粒する。整粒顆粒に、3% のクロスボビドンと 1.6% のステアリン酸マグネシウムを添加し混合して打錠し、ラベプラゾールナトリウムを 10 mg 含む 1 錠 70 mg の錠剤を得た。

実施例 2 8

実施例 2 7 で得た錠剤に、流動層造粒装置を用いてヒドロキシプロピルセルロースと微量のステアリン酸マグネシウムを含有する含水エタノール液をコーティングし、中間皮膜 2 mg が層積された錠剤を得た。次に、中間皮膜被覆錠剤に、ヒドロキシプロピルセルロースフタレート、モノグリセライド、タルク及び酸化チタンを含有する含水エタノール液を流動層造粒装置を用いてスプレーし、腸溶性皮膜 10 mg が被覆された腸溶錠を得た。

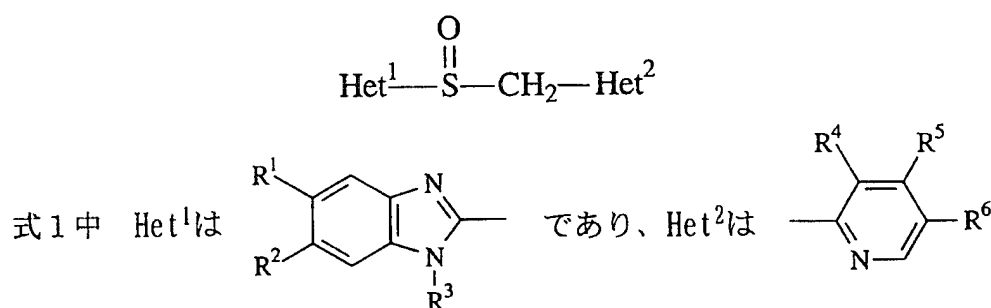
実施例 2 9

実施例 2 8 で得た腸溶錠に、流動層造粒装置を用いてヒドロキシプロピルメチルセルロース、マクロゴール 6 0 0 0 及びタルクを含有する精製水をスプレーし、防湿性皮膜 5 m g が被覆された錠剤を得た。

請求の範囲

1. (A) 下記構造式 (式 1) で示されるベンズイミダゾール系化合物又はそのアルカリ金属塩および (B) 炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、アミノアルキルメタアクリレートコポリマー E、アルギニンアスパラギン酸塩、ヒドロキシプロピルセルロース及びクロスポピドンからなる群より選ばれる少なくとも 1 種の物質を含む医薬組成物。

式 1



であり、R¹およびR²は同じかまたは異なっていて、水素、メトキシ及びジフルオロメトキシから選択され、R³は水素及びナトリウムから選択され、R⁴、R⁵およびR⁶は同じかまたは異なっていて、水素、メチル、メトキシ、メトキシプロポキシ及びトリフルオロエトキシから選択される。

2. ベンズイミダゾール系化合物がラベプラゾール、オメプラゾール、パントプラゾールまたはランソプラゾールである請求項 1 記載の組成物。

3. 1 重量部の (A) と 0.01 ~ 2.0 重量部の (B) とを含む請求項 1 記載の組成物。

4. 請求項 1 に定義した組成物よりなる核および腸溶性皮膜よりなる医薬製剤。

5. 請求項 1 に定義した組成物よりなる核、中間皮膜および腸溶性皮膜よりなる医薬製剤。

6. 請求項 1 に定義した組成物よりなる核、中間皮膜、腸溶性皮膜及び防湿性皮膜よりなる医薬製剤。

7. (A) がラベプラゾール又はそのアルカリ金属塩であり、(B) が水酸化ナトリウム、水酸化カリウム及び炭酸ナトリウムよりなる群より選ばれた少なくとも 1 種

である請求項 1 記載の組成物。

8. (A) がラベプラゾール又はそのアルカリ金属塩であり、(B) が (1) クロスボビドンおよび (2) 水酸化ナトリウム、水酸化カリウム及び炭酸ナトリウムよりなる群より選ばれた少なくとも 1 種である請求項 1 記載の組成物。

9. 請求項 8 に定義した組成物よりなる核および腸溶性皮膜よりなる医薬製剤。

10. 請求項 8 に定義した組成物よりなる核、中間皮膜および腸溶性皮膜よりなる医薬製剤。

11. 請求項 8 に定義した組成物よりなる核、中間皮膜、腸溶性皮膜及び防湿性皮膜よりなる医薬製剤。

12. 抗酸化剤をさらに含む請求項 8 記載の組成物。

13. 核がさらに抗酸化剤を含む請求項 9 ～ 11 のいずれかに記載した医薬製剤。

14. 水分存在下で分解が促進され且つ胃酸中で化学的に不安定な薬物を配合してなる核に腸溶性皮膜を被覆し、更に防湿性皮膜を被覆した製剤。

15. 水分存在下で分解が促進され且つ胃酸中で化学的に不安定な薬物を配合してなる核に中間皮膜を被覆し、更に腸溶性皮膜を被覆し、次に防湿性皮膜を被覆した製剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/02098

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁶ A61K31/44, A61K9/28, A61K47/02, A61K47/32, A61K47/38

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁶ A61K31/44, A61K9/28, A61K47/02, A61K47/32, A61K47/38

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CA (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	WO, 9222284, A1 (Byk Gulden Lomberg Chemische Fabrik GmbH.), 23 December, 1992 (23. 12. 92) & JP, 6-508118, A & EP, 589981, A2	1-6 7-15
X Y	JP, 9-511257, A (Esteve Quimica S.A.), 11 November, 1997 (11. 11. 97) & WO, 9623500, A1 & US, 5626875, A	1-6 7-15
A Y	JP, 9-216847, A (Amano Pharmaceutical Co., Ltd.), 19 August, 1997 (19. 08. 97) (Family: none)	1-13 14, 15
X Y	Drug Development and Industrial Pharmacy, vol. 18, no. 13, p1437-1447, 1992, Teturo Tabata et al., "STABILIZATION OF A NEW ANTIULCER DRUG (LANSOPRAZOLE) IN THE SOLID DOSAGE FORMS" Particularly refer to page 1442 ; Table 5	1-6 7-15

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.
 ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"I" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
12 July, 1999 (12. 07. 99)Date of mailing of the international search report
21 July, 1999 (21. 07. 99)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁰ A61K31/44, A61K9/28, A61K47/02, A61K47/32
A61K47/38

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁰ A61K31/44, A61K9/28, A61K47/02, A61K47/32
A61K47/38

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y	WO, 9222284, A1 (ビイグ ゲルデン ロンベルグ ヒエミツシエ フアブリーク ゲゼルシャフ ト ミット ベシュレンケル ハフツング) 23. 12月. 1992 (23. 12. 92) & JP, 6-508118, A & EP589981, A2	1-6 7-15
X Y	JP, 9-511257, A (エステベ・キカ・エス・エー) 11. 11月. 1997 (11. 11. 97) & WO, 9623500, A1 & US, 5626875, A	1-6 7-15
A Y	JP, 9-216847, A (天野製薬株式会社) 19. 8月. 1997 (19. 08. 97) ファミ リーなし	1-13 14, 15
X Y	Drug Development and Industrial Pharmacy, vol. 18, no. 13, p1437- 1447, 1992, Teturo Tabata et al, 「STABILIZATION OF A NEW ANTIUL	1-6 7-15

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に行及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

12. 07. 99

国際調査報告の発送日

21.07.99

国際調査機関の名称及びあて先

日本特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

鶴見 秀紀

印

4 C

8 4 1 5

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
	CER DRUG(LANSOPRAZOLE) IN THE SOLID DOSAGE FORMS」特にp1442. table5参照	

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.